Sonderabdruck aus der Monatsschrift f. Geburtshülfe u. Gynäkologie. Bd. LXVI.
Herausgegeben von A. Martin, A. Döderlein und L. Seitz.
Verlag von S. Karger, Berlin NW. 6.

I.

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Göttingen [Direktor: Prof. Dr. *Reifferscheid*].)

Über Vererbung von Mißbildungen, insbesondere Hasenscharte und Polydaktylie, und ihre Beziehungen zur Geburtshilfe.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von
FRITZ-CARL LÜCKER.

(Hierzu 7 Abbildungen.)

Daß Hasenscharten erblich vorkommen können, war schon um die Mitte des 18. Jahrhunderts bekannt. Doch erst im Jahre 1885 regte *v. Volkmann* eine allgemeine Beobachtung der Dauererfolge nach Hasenschartenoperationen an, und bei den jetzt erfolgenden Zusammenstellungen in den verschiedenen chirurgischen Kliniken wurde zur Frage der Heredität Stellung genommen. *v. Bruns*, der nur einen erblichen Fall beobachtet hatte, legte der Vererbung wenig Bedeutung bei. Andere Untersucher dagegen konnten Erblichkeit feststellen. So fand *Chr. F. Fritzsche* bei 52 Fällen 20—26 % Heredität (*Haymann*).

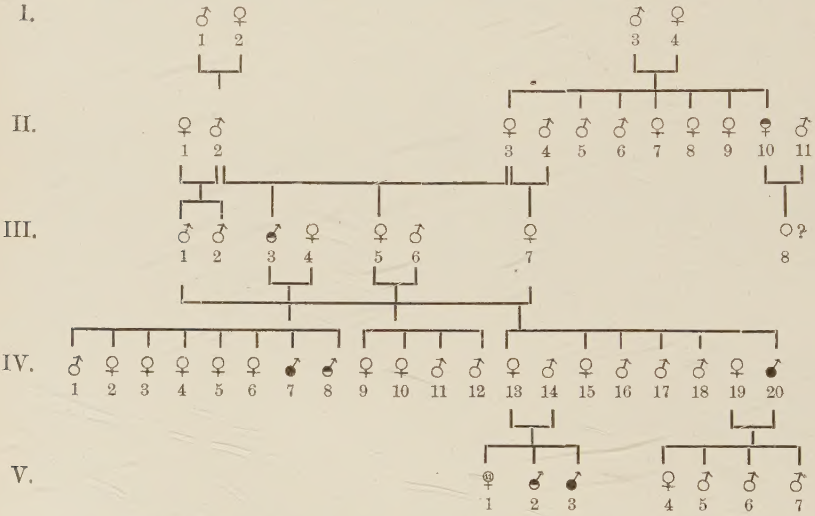
Zur Beurteilung des Erblichkeitsmodus stehen uns zwei Methoden zur Verfügung, die experimentelle und die Stammbaumforschung. Für die menschliche Erblichkeitsforschung kommt naturgemäß nur die letztere in Betracht.

Ich habe aus der gesamten Literatur 100 Hasenscharten- bzw. Gaumenspaltenstammbäume zusammengestellt. Wenn trotz der reichhaltigen Literatur relativ wenig Stammbäume nachweisbar sind, so hat das seinen Grund wohl darin, daß die an sich häufig vorkommende Hasenscharte sich relativ selten weitervererbt. Man hat diese Tatsache als eine Auslesewirkung anzusehen in dem Sinne, daß fraglos besonders Mädchen, vor allem mit doppelseitiger Hasenscharte, ungleich geringere Aussicht auf Heirat haben als gesunde. — Den genannten 100 Stammbäumen konnte ich noch zwei weitere, bisher unveröffentlichte, hinzufügen.

Der erste von mir beobachtete Fall erstreckt sich über fünf Generationen und weist 7 behaftete Individuen auf. (Bei den aus der Literatur zusammengestellten Stammbäumen ist ein amerikanischer mit 8 Generationen, ein weiterer mit 5, 21 mit 4, 20 mit 3 und 50 Stammbäume mit 2 Generationen.)

Göttingen

Die Parental-Generation soll beiderseits frei von der Mißbildung gewesen sein. In der 2. Generation tritt bei II_{10} zum ersten Male die Mißbildung in der Familie auf. Dieses erstmalige Auftreten einer Mißbildung bezeichnet *E. Baur* als Mutation, *F. Lenz* als Idiovariation. *Goldschmidt* definiert die Mutation, das plötzliche erbliche Auftreten neuer Eigenschaften, als die Konsequenz des Ausfalls, des Neuauftretens oder der Veränderung eines Erbfaktors an einem bestimmten Punkt eines Chromosoms. „Die Veränderung kann nur so vor sich gehen, daß plötzlich und ohne Übergang neue Erbeinheiten auftreten oder alte aus der Erbmasse verschwinden.“ „Da die Erbmasse als chemisch-physikalisch bestimmt vorgestellt werden muß, so muß sie auch durch chemisch-physikalische Einflüsse änderbar sein, und da die einzelnen Erbeinheiten wegen ihrer Molekularstruktur nicht fließende Übergänge haben können, so muß auch ihre Änderung in mehr oder weniger großen Sprüngen oder „stoßweise“ durch Verlust, Anlagerung oder Umlagerung von Molekeln oder Molekulargruppen erfolgen.“ (*Lenz.*)



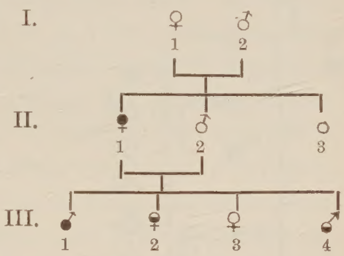
Fall *Lücker*. Stammbaum der Familie *T*.

● = Hasenscharte. ● = Gaumenspalte. ● = Hasenscharte und Gaumenspalte.

Doch zurück zu unserem Stammbaum. Es ist freilich möglich, daß einer der Eltern zwar die krankhafte Anlage gehabt hat, daß man jedoch äußerlich nichts wahrnehmen konnte. Diese Möglichkeit wird noch zu erörtern sein. Die Eltern des behafteten III_3 hatten vor ihrer Verheiratung beide schon eine Ehe gehabt. II_2 brachte aus erster Ehe zwei Söhne mit, II_3 eine Tochter. Der eine der beiden Söhne III_1 heiratete nun seine Stief-

schwester III$_7$. Aus dieser Ehe gingen 6 Kinder hervor, darunter der mit Lippenkiefergaumenspalte behaftete Proband IV$_{20}$, der selbst 4 gesunde Kinder hat. Sein Onkel III$_3$ hatte Hasenscharte. Von ihm stammen 8 Kinder, darunter 2 behaftete: IV$_7$ und IV$_8$. Letzterer mit Hasenscharte ist ganz jung gestorben. IV$_7$ hat Lippenkiefergaumenspalte. Eine Schwester des Probanden, IV$_{15}$, selbst frei von der Mißbildung, hat 2 behaftete Kinder, V$_2$ und V$_3$, das erstere mit Hasenscharte, das letztere mit Lippenkiefergaumenspalte; ihre übrigen 11 Kinder sind gesund.

Der zweite Fall wurde in der Göttinger Frauenklinik von Dr. *Wehefritz* beobachtet. Es handelt sich um eine IV.-Para mit operierter Hasenscharte und Gaumenspalte. Über Heredität in der Aszendenz ließ sich nichts nachweisen. Pat. wurde wegen plattrachitischen Beckens bei der 1., 2. und 4. Geburt durch Kaiserschnitt entbunden. Die 3. Geburt, eine Fußlage, wurde durch Extraktion des Kindes beendet. Das erste Kind hatte Hasenscharte und Gaumenspalte und starb früh. Das zweite Kind hatte Gaumenspalte, das dritte zeigte keine Mißbildung, während das vierte eine leichte rinnenförmige Vertiefung des Gaumens zeigte. Auf die Bedeutung dieser Tatsache ist noch einzugehen.

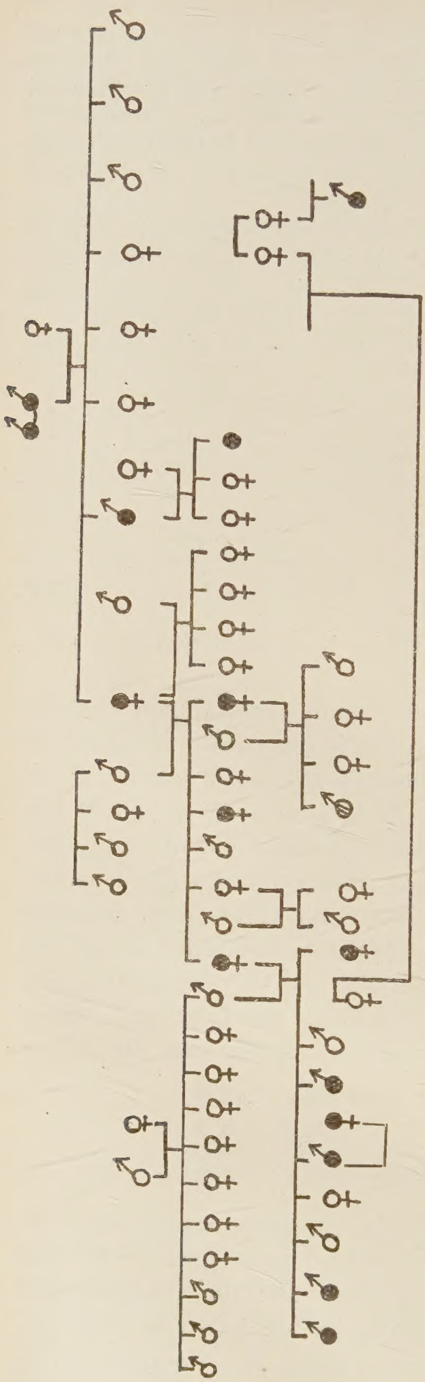


Fall *Wehefritz.*

Es ist zunächst wichtig, festzustellen, ob das Verhältnis der behafteten männlichen zu den behafteten weiblichen Individuen gleich 1 : 1 ist. Damit wäre nämlich erwiesen, daß der pathologische Erbfaktor in einem der paarig vorhandenen Chromosomen und nicht im Geschlechtschromosom lokalisiert ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß beim Menschen das weibliche Geschlecht homogametisch ist, d. h., daß es nur eine Art von Geschlechtszellen bildet mit 2 x-Chromosomen, während das männliche Geschlecht heterogametisch ist, d. h. zwei Arten von Geschlechtszellen bildet mit xy-Chromosomen. Eine gute Illustration dafür, daß gleichviel ♂ und ♀ behaftet sind, ergibt sich aus den Beobachtungen, die Dr. *Bauer* an den Hasenschartenfällen der Göttinger chirurgischen Klinik anstellte. Unter den im Laufe von 10 Jahren

beobachteten Hasenschartenfällen sind 56 ♂ : 46 ♀,
unter den Gaumenspaltenfällen . . . 45 ♂ : 53 ♀,
das ergibt insgesamt das Verhältnis 101 ♂ : 99 ♀ = 1 : 1!

Die Auszählung des mir vorliegenden Stammbaummaterials ergibt ein Verhältnis von 161 ♂ : 137 ♀, also nicht ganz 1 : 1, doch dürfte damit hinreichend bewiesen sein, daß der pathologische Erbfaktor nicht im Geschlechtschromosom lokalisiert ist. Die einfache Auszählung aller Individuen ergibt das Verhältnis von



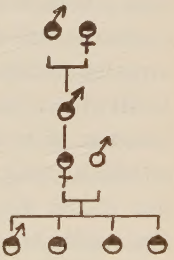
Fall *W. F. Blades I.*

442 ♂ : 438 ♀ = 1 : 1. Ebenso ergibt sich beim Auszählen der Geschwisterschaften das Verhältnis 154 ♂ : 160 ♀ = 1 : 1. Die Proportion Kranke : Gesunde beträgt 154 ⚥ : 274 ⚥. Auf die Bedeutung dieser Proportion ist noch einzugehen. Bei 36 Stammbäumen ist jede Generation von der Mißbildung betroffen, das zeigt besonders gut der folgende amerikanische Stammbaum (Fall *W. F. Blades I*).

In der P.-Generation ist der eine Elter behaftet. Interessanterweise handelt es sich hierbei um Zwillinge gleichen Geschlechts, also mit Wahrscheinlichkeit um eineiige Zwillinge, ganz besonders deshalb, weil beide Zwillinge in gleicher Weise behaftet sind. In der 2. Generation sind 2 Individuen mißbildet, in der 3. Generation 4 und in der 4. Generation 6 Individuen. Handelt es sich um einen dominanten Erbgang — die wichtigste Forderung, daß alle Generationen betroffen sind, ist ja in diesem Falle erfüllt —, so muß auch die zweite Forderung erfüllt werden, daß nämlich die Nachkommen zur Hälfte krank und zur Hälfte gesund sind. Die Auszählung ergibt die Proportion 11 ⚥ : 13 ⚥, praktisch genommen = 1 : 1. Wenn dieses Verhältnis nicht ganz erreicht wird, wenn

man häufiger weit weniger Kranke als Gesunde findet oder auch umgekehrt, darf man sich darüber nicht wundern. Das Verhältnis der Knaben- zu den Mädchengeburten ist auch = 1 : 1; dennoch findet man es nicht merkwürdig, wenn einmal in einer Generation nur Knaben oder nur Mädchen vorkommen bzw. sich das Verhältnis der Knaben zu den Mädchen zugunsten der einen oder andern verschiebt. Je größer die Geschwisterschaften sind, um so mehr wird sich im allgemeinen die Proportion 1 : 1 finden. So gleichen sich auch bei der Auszählung einer größeren Zahl von Geschwisterschaften die genannten Abweichungen mehr und mehr aus. — Ein dominanter Erbgang äußert sich weiterhin darin, daß zahlenmäßig gleichviel ♂ und ♀ betroffen sind. In diesem Falle ergibt sich die Proportion 5 ♂ : 5 ♀ = 1 : 1. Aus den oben angegebenen Gründen wird es uns jedoch nicht wundern, wenn sich diese Proportion verschiebt. Die Auszählung des ganzen Stammbaummaterials ergibt denn auch das Verhältnis 161 ♂ : 137 ♀. In gleicher Weise zeigen noch 32 andere Fälle dominanten Erbgang.

Auf eine wichtige Tatsache muß noch hingewiesen werden. In fast allen Fällen ist nur der eine Elter mit dem Erbleiden behaftet, so daß in den Geschwisterschaften das Verhältnis ♂ : ♀ = 1 : 1 gefordert wurde. Homozygot Kranke sind praktisch genommen sehr selten. Denn da das Erbleiden selten ist, ist es kaum zu erwarten, daß sich zwei Individuen mit derselben Erbanlage heiraten. Wenn beide Eltern jedoch mit dem Erbleiden behaftet sind, so ist theoretisch $1/4$ der Nachkommen homozygot krank, $2/4$ heterozygot krank, und $1/4$ ist gesund. *Haymann* zitiert nun einen von *Demarquay* beobachteten Fall, wo tatsächlich beide Eltern mit der gleichen Erbanlage behaftet sind. Man wird also in diesem Falle das oben angegebene Verhältnis erwarten dürfen. Leider ist in der 2. Generation nur ein krankes Individuum angegeben. Wäre es homozygot krank, so müßten bei seiner Heirat mit einem gesunden Individuum seine sämtlichen Nachkommen heterozygot krank sein. Doch ist von seiner Nachkommenschaft nur ein krankes Kind angegeben. Ähnliches finden wir in dem von *W. F. Blades* beobachteten Falle II, wo in der 6. Generation ein mit Hasenscharte behaftetes Individuum ein Individuum mit der gleichen Erbanlage heiratet. Leider sind von diesem Elternpaar noch keine Nachkommen angegeben.

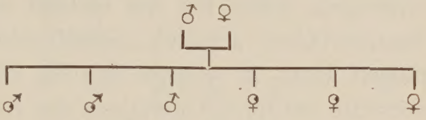


Fall *Demarquay.*

Mit der Annahme der einfachen Dominanz ist jedoch der

Vererbungsmodus der Hasenscharte noch keineswegs erklärt. Schon bei dem früher ausführlich besprochenen Stammbaume der Familie T. (Fall *Lücker*) fällt auf, daß nicht alle Generationen betroffen sind, daß besonders im rechten Teil des Stammbaums 2 Generationen frei von der Anomalie bleiben. Man kann in einem solchen Falle die äußerlich gesunden Individuen, die die Erbanlage übertragen, als „Konduktoren" bezeichnen in Analogie mit den Konduktoren bei rezessiver Vererbung. *Siemens* spricht in einem solchen Falle von „unregelmäßiger Dominanz". Zur Erklärung dieser Tatsache führt er die Möglichkeit der Mixovariabilität an, daß nämlich die Entwicklung eines erblichen Merkmals durch andere Erbfaktoren merklich beeinflußt wird, wodurch es erklärlich wird, daß die Ausbildung der Erbkrankheit bei verschiedenen behafteten Individuen einen verschieden hohen Grad erreichen kann, und bezeichnet diese Tatsache als „unvollständige Dominanz". Diese Annahme der unvollständigen Dominanz scheint mir auch bei der Beurteilung der Hasenschartenvererbung von Wichtigkeit zu sein. Es ist bekannt, daß Individuen in ganz leichten Fällen nur einen sog. „Lippenkniff" aufweisen, und man kann sich vorstellen, daß, wenn die Ausbildung des Leidens noch geringere Grade zeigen würde, ein Individuum, trotzdem es mit der krankhaften Erbanlage behaftet ist, äußerlich völlig gesund erscheinen kann. Ähnliches zeigt Fall *Wehefritz*. Während III_1 mit Lippenkiefergaumenspalte, III_2 mit Gaumenspalte behaftet ist und III_3 frei von der Mißbildung, zeigt III_4 eine leichte rinnenförmige Vertiefung des Gaumens, was ebenfalls für unvollständige Dominanz spricht. Es leuchtet ein, daß solche Individuen häufig als Gesunde registriert werden. Ob diese Erklärung für die Unregelmäßigkeit der Hasenschartenvererbung ausreicht, mag dahingestellt bleiben, vorläufig wird man sich wohl mit dieser Erklärung begnügen müssen. Man kann demnach die Hasenscharte als eine sich teils einfach dominant, teils unregelmäßig dominant vererbende Mißbildung bezeichnen. Mit dieser Definition ist eins noch nicht erklärt: bei Betrachtung der Stammbäume fällt auf, daß in einer Familie häufig Hasenscharten und Gaumenspalten nebeneinander oder auch kombiniert auftreten. So zeigt der schon öfter angeführte Stammbaum der Familie T. 4 Individuen mit Hasenscharte und 3 mit Hasenscharte und Gaumenspalte. So auch viele andere Stammbäume. 3 Stammbäume wie der auf S. 333 stehende Fall *Mason* zeigen das Auftreten der Mißbildung in Form der gespaltenen Uvula. Diese ver-

schiedenartige phänotypische Ausprägung der gleichen Anlage bezeichnet man nach *Siemens* als „heterophäne Vererbung". Siemens sagt dazu: „Es liegt gewissermaßen eine heterophäne Vererbung schon dort vor, wo die mit einer krankhaften Erbanlage behafteten Individuen die betreffende erbliche Krankheit bald stärker, bald weniger stark und bald gar nicht ausgeprägt zeigen, dort also, wo infolge Paravariabilität und infolge Mixovariabilität Manifestationsschwankungen bis zu völligem Fehlen der Manifestation vorkommen. Es gibt aber auch Fälle, in denen die verschiedene phänotypische Ausprägung einer erblichen Anlage scheinbar verschiedene Krankheitsformen,



Fall *Mason.*

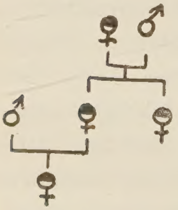
scheinbar also qualitative Unterschiede bei den einzelnen behafteten Mitgliedern einer Familie bewirkt. In dieser Weise lassen sich die Fälle erklären, in denen die behafteten Individuen bald Hasenscharte, bald Gaumenspalte und bald beide Mißbildungen zugleich aufweisen." „Die Ursache der heterophänen Vererbung ist keine Wandlung der Erbanlagen, sondern wir müssen die Gründe dieser Vererbung in Wandlungen der Entfaltungsbedingungen einer bestimmten Erbeinheit suchen." (*Siemens.*)

Ich komme nunmehr zur Besprechung der Polydaktylie. Wenn gerade Hasenscharte und Polydaktylie aus der großen Zahl der erblichen Mißbildungen zur Bearbeitung gewählt wurden, so hat das zwei Gründe. Einmal fanden sich bei der Durchsicht des geburtshilflichen Materials der Göttinger Frauenklinik je ein erblicher Hasenscharten- und Polydaktyliefall. Ferner ist aber auch die Kombination der beiden Mißbildungen in einer Familie durchaus möglich, wie der von *Fackenheim* zitierte Fall *Cl. Lukas* beweist.

Bezüglich der Heredität der Polydaktylie ist die Beobachtung von *Potton* interessant, der ein endemisches Auftreten dieser Mißbildung in einem vom Verkehr abgeschlossenen Dorf des Département d'Isère feststellt, wo Verwandtenehen häufig waren

Wir fassen die Polydaktylie beim Menschen als eine Mißbildung auf. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß bei manchen Hühnern, wo die Polydaktylie sehr häufig vorkommt, diese Anomalie als ein konstantes Merkmal aufzufassen ist. (*Haecker.*) Polydaktylie kommt auch bei Hunden, Katzen und Meerschweinchen vor. Bei Pferden und Rindern glaubt *Haecker* die Poly-

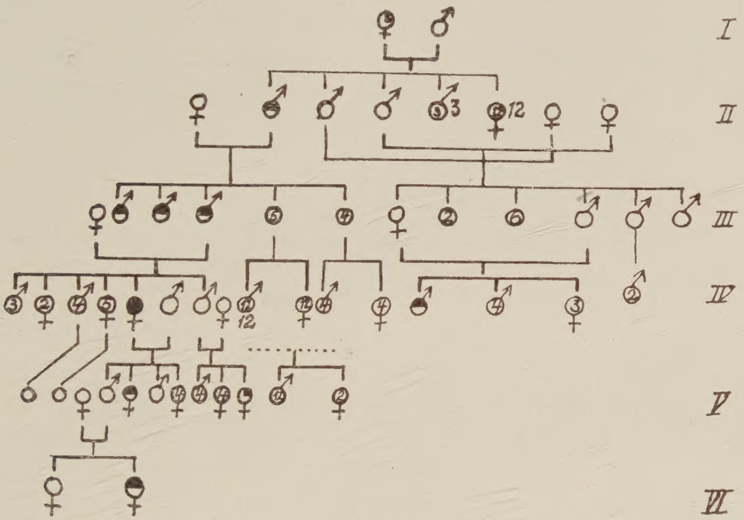
daktylie wenigstens in einem Teil der Fälle als Atavismus ansprechen zu können, andererseits sind nach seiner Ansicht eine ganze Reihe von Polydaktyliefällen als Spaltbildungen anzusehen. Bezüglich der Polydaktylie beim Menschen nimmt *Haecker* zu der amniogenen Theorie Stellung und sagt folgendes: „Der bestimmte Nachweis, daß durch die mechanische Wirkung scharf einschneidender Amnionfäden eine Verdoppelung der Gliedmaßenanlage hervorgerufen werden kann, ist natürlich nur dann zu erbringen, wenn bei der Geburt an den betreffenden Stellen die Amnionfäden wirklich aufgefunden werden. Ein erbliches Verhalten wäre in solchen Fällen darauf zurückzuführen, daß bestimmte örtliche Anomalien des Amnions vererbt werden und daß diese die Mißbildungen hervorrufen. Indessen stößt die Amnionhypothese angesichts der immerhin sehr großen Regelmäßigkeit, mit der die Anomalie in beiden Körperhälften sowie in aufeinanderfolgenden Generationen auftritt, und im Hinblick auf die Unregelmäßigkeiten, welche Mißbildungen von nachgewiesener amniogener Herkunft zu zeigen pflegen, auf erhebliche Schwierigkeiten und es liegt nahe, eine direktere Wirkung von Keimesabänderungen anzunehmen.“ Ein Punkt scheint mir bei der Widerlegung der amniogenen Theorie von besonderer Wichtigkeit zu sein: Wenn man bestimmte örtliche erbliche Anomalien des Amnions als Ursache der Mißbildungen annimmt, so ist nicht einzusehen, warum unter den Nachkommen eines solchen Individuums auch völlig gesunde vorzukommen pflegen. Die örtliche Anomalie des Amnions müßte doch ceteris paribus auf alle Nachkommen im Sinne der Mißbildung wirken. Heute stehen die meisten Forscher auf dem Standpunkt, daß alle erblichen Mißbildungen auf Änderungen des Keimplasmas zurückzuführen sind. — Ich habe nun aus der Literatur 35 Polydaktyliestammbäume zusammengestellt und möchte diesen einen weiteren in der Göttinger Frauenklinik beobachteten Fall hinzufügen.



Der Proband II_2 ist eine 16 jährige Primipara, die beiderseits einen überzähligen Finger neben dem Daumen aufweist. Ihre Mutter und Schwester haben die gleiche Anomalie. Ihr Kind hat an der linken Hand einen überzähligen Finger, doch ist der dem überzähligen Finger der linken Hand entsprechende Metacarpus rechts vorhanden. Wir haben hier einen einfach dominanten Erbgang vor uns, insofern jedenfalls, als in jeder Generation Polydaktylie auftritt.

Unter den gesammelten Stammbäumen sind 2 über 7 Generationen, 2 über 6, 9 über 5, 12 über 4, 10 über 3 und 1 über

2 Generationen. In 25 der genannten Fälle ist, nachdem die Erbanlage erst einmal aufgetreten, jede Generation betroffen. Die Auszählung der Kranken ergibt die Proportion 142 ♂ : 135 ♀ = 1 : 1. Die Proportion ♂ : ♀ = 272 ♂ : 257 ♀, also praktisch genommen ebenfalls = 1 : 1. Man kann also für die Polydaktylie einen dominanten Erbgang annehmen. Doch zeigen 11 Stammbäume ein abweichendes Verhalten. Als Beispiel gelte der Fall



Fall *Struther* und *Wilson.*

Struther und *Wilson.* Das Individuum II_4 ist nicht mißbildet, ebensowenig seine direkten Nachkommen. In der folgenden Generation tritt jedoch die Mißbildung wieder auf. II_4 und III, sind demnach in dem oben gedeuteten Sinne als Konduktoren anzusehen. Ähnlich auch in den übrigen 10 Fällen. *Siemens* erwähnt die Polydaktylie als Beispiel eines dominanten Erbleidens, das bei den einzelnen Individuen zuweilen sehr verschieden stark entwickelt ist. In der leichtesten Form tritt die Polydaktylie als kleiner häutiger Anhang auf. *Siemens* sagt dazu: „Es ist einleuchtend, daß bei der Aufstellung von Stammbäumen solche abortive Formen leicht übersehen und die betreffenden Individuen als gesunde registriert werden.“ — Nach dem oben Gesagten glaube ich berechtigt zu sein, für die Polydaktylie einen im allgemeinen einfach dominanten, zuweilen jedoch unregelmäßig dominanten Erbgang annehmen zu dürfen.

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen der Lehre von

der Erblichkeit der Mißbildungen und der Geburtshilfe? Diese Beziehungen sind zunächst ganz allgemeine. Die meisten Mißbildungen bekommt der Geburtshelfer zuerst zu Gesicht, und daraus ergibt sich für ihn die Aufgabe, durch Nachforschung in jedem einzelnen Falle die Heredität festzustellen und so neues Material für die Erblichkeitsforschung zu gewinnen. Manche Mißbildungen haben für den Geburtshelfer ein spezielles Interesse, so die Doppelmißbildungen, Gaumen- und Sakralparasiten, eine große Spina bifida wie auch ein hochgradiger Hydrozephalus, da sie oft ein Geburtshindernis abgeben. Unter anderen Mißbildungen, die die Aufmerksamkeit des Geburtshelfers besonders erheischen, sind die verschiedenen Formen der Lippenkiefergaumenspalte hervorzuheben. Ist die Gaumenspalte etwas bedeutender, so ist das Saugen unmöglich, es muß die Ernährung durch Einlöffeln fortgesetzt werden (*Schwalbe*). Neben den rein praktischen kommen für den Geburtshelfer jedoch auch theoretische Erwägungen in Frage, die auf einem ganz anderen Gebiete liegen. Ein Hindernis für die weitere Entwicklung der Mendelforschung, das sich aus mancherlei Deutungsschwierigkeiten, z. B. der vollständigen und unvollständigen Dominanz, ergibt, liegt nach *Haeckers* Ansicht darin, daß die sichtbaren reifen Außeneigenschaften und die hypothetischen Erbanlagen zwar theoretisch, jedoch nicht durch eine ununterbrochene Reihe von Beobachtungen in Verbindung gebracht werden können. Dies ist nach *Haecker* nur möglich durch die rückläufige entwicklungsgeschichtliche Analyse der Außeneigenschaften oder die entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phänogenetik). Hieraus erwächst nun dem Geburtshelfer und Gynäkologen eine Neuaufgabe. Da bei einer dominanten krankhaften Erbanlage die Hälfte der Nachkommen krank zu erwarten ist, wäre in solchen Fällen bei einer eventuellen Früh- oder Fehlgeburt der Fötus morphogenetisch und entwicklungsphysiologisch genau zu untersuchen, um auf diese Weise zwischen der Außenanlage (Mißbildung) und der krankhaften Erbanlage eine Brücke herzustellen.

Anmerkung. Das Literaturverzeichnis konnte wegen Raummangels nicht beigefügt werden.